**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entonox 50%/50% medicīniskā gāze, saspiesta.

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Slāpekļa oksiduls (*Dinitrogenii oxidum)*, (N2O, medicīniskā smieklu gāze) 50% v/v
un
skābeklis (*Oxygenium)* (O2, medicīniskais skābeklis) 50 % v/v

zem spiediena 170 bāri (15°C).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Medicīniskā gāze, saspiesta

Bezkrāsaina gāze bez smaržas

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Entonox ir paredzēts īslaicīgai vieglas un vidēji stipras intensitātes sāpju ārstēšanai, kad nepieciešams ātrs pretsāpju darbības sākums un izbeigšanās.

To var lietot visa vecuma pacientiem, izņemot bērnus, kas jaunāki par 1 mēnesi.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Entonox jāordinē tikai kompetentam personālam, kuram ir pieejams atbilstošs reanimācijas aprīkojums.

Strādājot ar slāpekļa oksidulu, jāievēro īpaša piesardzība. Slāpekļa oksiduls jāordinē saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Devas

Entonox ordinēšana jāuzsāk neilgi pirms nepieciešama vēlamā pretsāpju iedarbība. Pretsāpju iedarbību novēro pēc 4-5 ieelpām, un tā sasniedz maksimālo iedarbību 2-3 minūšu laikā. Entonox jāturpina dot visas sāpīgās procedūras laikā vai tik ilgi, cik nepieciešama pretsāpju iedarbība. Pēc lietošanas/inhalācijas pārtraukšanas iedarbība izbeidzas ātri, dažu minūšu laikā.

*Pediatriskā populācija*

Ieteikumi par devām pediatriskā populācijā neatšķiras.

Lietošanas veids

Entonox lieto inhalāciju veidā spontāni elpojošiem pacientiem ar sejas maskas palīdzību.

Entonox ievadīšanu regulē pacienta elpošana. Stingri turot masku pie mutes un deguna un elpojot caur masku, atveras tā saucamais „pieprasījuma vārsts” un Entonox izplūst no aprīkojuma un pa elpceļiem tiek pievadīts pacientam. Uzņemšana notiek plaušās.

Zobārstniecībā ieteicams lietot dubultu masku, alternatīvi lieto deguna masku vai nazobukālo masku ar atbilstošu atsūknēšanu/ventilāciju.

Ievadīšana caur endotraheālo zondi nav ieteicama. Ja Entonox jālieto pacientiem, kuri elpo caur endotraheālo zondi, to ievada tikai veselības aprūpes personāls, kas ir apmācīts anestēzijas lietošanā.

Atbilstoši pacienta individuālai pretsāpju atbildes reakcijai var būt nepieciešami papildu pretsāpju līdzekļi.

Entonox jādod tikai personālam, kas pārzina tā lietošanu. Entonox jādod tikai tāda personāla uzraudzībā un tikai pēc tāda personāla norādījumiem, kas pārzina aprīkojumu un tā iedarbību. Entonox jādod tikai tad, ja ātri pieejama skābekļa padeve un reanimācijas aprīkojums.

Ideāli, ja pacients tur masku, caur kuru tiek padots Entonox. Pacientam jādod norādījumi turēt masku pie sejas un normāli elpot. Tas ir papildu drošības pasākums, lai samazinātu pārdozēšanas risku. Ja jebkāda iemesla dēļ pacients saņem vairāk Entonox nekā nepieciešams un tas ietekmē nomodu, maska izkritīs no pacienta rokām, un ievadīšana tiks pārtraukta. Elpojot apkārtējo gaisu, Entonox iedarbība ātri izzudīs, un pacients atgūs samaņu.

Entonox ir vēlams lietot pacientiem, kuri spēj saprast un ievērot norādījumus par to, kā jālieto aprīkojums un maska.

Ņemot vērā paaugstinātu būtiskas pacienta sedācijas un bezsamaņas risku, šādu ievadīšanas veidu drīkst izmantot tikai kontrolētos apstākļos. Pastāvīga gāzes plūsma jālieto tikai kompetenta personāla klātbūtnē un, ja ir pieejams aprīkojums izteiktas sedācijas/pazemināta apziņas līmeņa novēršanai. Lietojot pastāvīgo plūsmu, jāņem vērā arī iespējamais elpceļu aizsargrefleksu nomākšanas risks, un jābūt gataviem nodrošināt elpceļu caurlaidību un mākslīgo ventilāciju.

Pēc lietošanas beigām pacientam jāļauj atlabt mierīgos un kontrolētos apstākļos aptuveni 5 minūtes vai tik ilgi, kamēr pacienta modrība/apziņa ir atjaunojusies apmierinošā pakāpē.

Bez hematoloģiskas kontroles Entonox var dot līdz 6 stundām pacientiem bez riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem kuri nespēj saprast un ievērot norādījumus, Entonox var dot kompetenta medicīniskā personāla uzraudzībā, kas var viņiem palīdzēt turēt masku un aktīvi kontrolēt lietošanu. Tādos gadījumos Entonox var ievadīt ar pastāvīgas plūsmas palīdzību.

**4.3. Kontrindikācijas**

Entonox inhalācijas laikā gāzes burbuļi (gāzes emboli) un ar gāzi pildīti dobumi var paplašināties slāpekļa oksidula pastiprinātas difūzijas dēļ. Tādēļ Entonox ir kontrindicēts šādos gadījumos:

* pacientiem ar pneimotoraksa, pneimoperikarda, smagas emfizēmas, gāzes embolijas vai galvas traumas pazīmēm vai simptomiem;
* pēc niršanas ar dekompresijas slimības risku (slāpekļa burbuļi);
* pēc kardiopulmonālās šuntēšanas mākslīgajā asinsritē vai pēc sirds šuntēšanas bez mākslīgās asinsrites ierīces izmantošanas;
* pacientiem pēc nesen veiktas intraokulāras gāzes injekcijas (piemēram, SF6, C3F8), līdz minētā gāze ir pilnībā absorbējusies, jo gāzes tilpums un spiediens var palielināties un izraisīt aklumu;
* pacientiem ar izteiktu kuņģa-zarnu trakta dilatāciju.

Entonox ir kontrindicēts arī:

* pacientiem ar sirds mazspēju vai sirdsdarbības traucējumiem (piemēram, pēc sirds operācijas), lai izvairītos no tālākas sirdsdarbības pasliktināšanās;
* pacientiem ar pastāvīgām apjukuma, izmainītas apziņas pazīmēm vai citām pazīmēm, kas var būt saistītas ar paaugstinātu intrakraniālo spiedienu, jo slāpekļa oksiduls var vēl vairāk paaugstināt intrakraniālo spiedienu;
* pacientiem ar pazeminātu apziņas līmeni vai traucētu sazināšanās un norādījumu ievērošanas spēju, jo slāpekļa oksidula izraisītā nomierinošā iedarbība var ietekmēt dabiskos aizsargrefleksus;
* pacientiem ar B12 vitamīna vai folskābes deficītu vai ģenētiskām izmaiņām šajā sistēmā;
* pacientiem ar sejas traumu, ja sejas maskas izmantošana ir apgrūtināta vai izraisa risku.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Lietojot pastāvīgu gāzes maisījuma plūsmu, jāņem vērā izteiktas sedācijas, bezsamaņas un ietekmes uz aizsargrefleksiem, piemēram, regurgitācijas un aspirācijas risks.

Slāpekļa oksiduls var difundēt ar gaisu pildītos dobumos. Tādēļ Entonox var paaugstināt spiedienu vidusausī un citos ar gaisu pildītos dobumos.

Pacientiem, kuri lieto citas centrālas darbības zāles, piemēram, morfīna atvasinājumus un/vai benzodiazepīnus, vienlaicīga Entonox lietošana var izraisīt pastiprinātu sedāciju un sekojošu ietekmi uz elpošanu, asinsriti un aizsargrefleksiem. Ja Entonox jālieto šādiem pacientiem, tas jādara atbilstoši apmācīta personāla uzraudzībā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Entonox jālieto piesardzīgi pacientiem ar traucētu hemoreceptoru jutību/darbību (piemēram, hroniska obstruktīva plaušu slimība – HOPS), jo skābekļa saturs ir relatīvi liels (50 tilp.%). Lielu skābekļa devu ieelpošana šādiem pacientiem var izraisīt elpošanas nomākumu un PaCO2 paaugstināšanos.

Pēc Entonox lietošanas pārtraukšanas slāpekļa oksiduls ātri difundē no asinīm alveolās. Sakarā ar ātru izdalīšanās atšķaidīšanos var rasties skābekļa koncentrācijas alveolās pazemināšanās un difūzijas hipoksija. To var novērst ar skābekļa padevi.

Pēc Entonox lietošanas pārtraukšanas pacientam jāiesaka atlabt atbilstošā uzraudzībā, kamēr šis ar Entonox lietošanu saistītais iespējamais risks nav izzudis un pacients ir pietiekami atlabis. Pacienta atlabšana ir jānovērtē veselības aprūpes personālam.

Ietekme uz DNS sintēzi ir viens no iespējamiem slāpekļa oksidula ietekmes uz asinsradi un pētījumos ar dzīvniekiem novērotā augļa bojājuma iemesliem.

Iedarbība darba vietā, apkārtējā gaisa piesārņošana

Pēc atkārtotas slāpekļa oksidula iedarbības uz medicīnisko personālu un palīgpersonālu nepietiekami ventilētās telpās ziņots par samazinātu fertilitāti. Pašlaik nav iespējams apstiprināt vai izslēgt jebkādu cēlonisku saistību starp šiem gadījumiem un slāpekļa oksidula iedarbību.

Svarīgi, lai slāpekļa oksidula saturs apkārtējā gaisā būtu pēc iespējas mazāks un zem valstī noteiktās robežvērtības.

Zonām, kur izmanto Entonox, jābūt pienācīgi ventilētām un/vai aprīkotām ar atsūkšanas aprīkojumu, lai slāpekļa oksidula koncentrācija apkārtējā gaisā ir zem valstī noteiktās sanitārās robežvērtības; vienmēr jāievēro valstī noteiktās vērtības saskaņā ar TWA (*time weight average –* laikā svērtā vidējā koncentrācija) vidējo vērtību darba dienas laikā un STEL (*short term exposure limit* – īslaicīgas iedarbības robežvērtība) vidējo vērtību īslaicīgas iedarbības laikā.

Jāņem vērā arī iespējamā ļaunprātīga zāļu lietošana. Slāpekļa oksidula atkārtota ievadīšana vai tā atkārtota iedarbība var izraisīt atkarību.

Piesardzība ir jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir pārmērīga apreibinošu vielu lietošana, vai veselības aprūpes speciālistiem, kuri darbā tiek pakļauti slāpekļa oksidula iedarbībai.

Slāpekļa oksiduls inaktivē B12 vitamīnu, kas ir metionīnsintāzes kofaktors. Ilgstoša slāpekļa oksidula ievadīšana traucē folātu metabolismu un kavē DNS sintēzi. Ilgstoša vai bieža slāpekļa oksidulas lietošana var izraisīt megaloblastiskas izmaiņas kaulu smadzenēs, mieloneiropātiju un subakūtu kombinētu muguras smadzeņu deģenerāciju. Slāpekļa oksidulu nedrīkst lietot bez rūpīgas klīniskās uzraudzības un hematoloģiskas novērošanas. Šādos gadījumos jāvēršas pēc specializētas konsultācijas pie hematologa.

Hematoloģiskajā novērtēšanā ir jānovērtē sarkano asins šūnu megaloblastiskās izmaiņas un neitrofilu hipersegmentācija. Neiroloģiskā toksicitāte var rasties arī bez anēmijas vai makrocistozes pie B12 vitamīna līmeņiem normas robežās. Pacientiem ar nediagnosticētu subklīnisku B12 vitamīna deficītu pēc slāpekļa oksidula vienreizējas iedarbības anestēzijas laikā konstatēja neiroloģisko toksicitāti.

Slāpekļa oksiduls var ietekmēt B12 vitamīna un folātu metabolismu. Tādēļ Entonox jālieto piesardzīgi riska grupas pacientiem, t.i., pacientiem ar samazinātu B12 vitamīna un/vai folskābes uzņemšanu vai uzsūkšanos vai ar ģenētiskiem traucējumiem enzīmu sistēmā, kas iesaistīta šo vitamīnu metabolismā, kā arī pacientiem ar imūnās sistēmas nomākumu. Ja nepieciešams, jāapsver aizvietojoša terapija ar B12 vitamīnu/folskābi.

Gāzu maisījums jāglabā un jālieto tikai zonās/telpās, kur temperatūra pārsniedz ‑5°C. Zemākā temperatūrā gāzu maisījums var sadalīties, kā rezultātā tiks ievadīts hipoksisks gāzu maisījums.

Pediatriskā populācija

Entonox var lietot bērniem, kuri spēj ievērot norādījumus par aprīkojuma izmantošanu. Jaunāku bērnu, kas nespēj ievērot norādījumus, ārstēšanā var būt nepieciešama pastāvīgas gāzes plūsmas lietošana.

Pastāvīgu gāzes plūsmu drīkst nodrošināt tikai gāzes lietošanā apmācīts veselības aprūpes personāls, kuram ir pieejams aprīkojums elpceļu caurlaidības un mākslīgās ventilācijas nodrošināšanai (skatīt arī 4.2. apakšpunktu).

Pastāvīgu lietošana ilgāk par 6 stundām jāpiemēro piesardzīgi, jo pastāv ar metionīna sintetāzes inhibīciju saistītās iedarbības klīnisko izpausmju risks. Ilgstošas pastāvīgas lietošanas vai atkārtotas lietošanas gadījumā nepieciešama hematoloģiska kontrole, lai samazinātu iespējamo blakusparādību risku.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kombinācija ar citām zālēm

Entonox sastāvdaļa, slāpekļa oksiduls, papildinoši mijiedarbojas ar inhalējamiem anestēzijas līdzekļiem un/vai citām aktīvām vielām, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu (piemēram, opioīdi, benzodiazepīni un citi psihomimētiskie līdzekļi). Ja vienlaicīgi lieto centrālas darbības līdzekļus, jāņem vērā izteiktas sedācijas un aizsargrefleksu nomākšanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Entonox pastiprina metotreksāta inhibējošo ietekmi uz metionīna sintetāzes un folskābes metabolismu.

Ieelpojot paaugstinātas koncentrācijas skābekli, var pastiprināties ar tādām aktīvām vielām kā bleomicīns, amiodarons, furadatīns un līdzīgiem antibiotiskajiem līdzekļiem saistītā pulmonāla toksicitāte.

Cita mijiedarbība

Entonox sastāvdaļa, slāpekļa oksiduls, izraisa B12 vitamīna (metionīna sintēzes kofaktora) inaktivāciju, kas traucē folskābes metabolismu. Tāpēc ilgstoša slāpekļa oksidula lietošana negatīvi ietekmē DNS sintēzi. Šie traucējumi var izraisīt megaloblastiskas izmaiņas kaulu smadzenēs un, iespējams, polineiropātiju un/vai subakūtu kombinētu muguras smadzeņu deģenerāciju. Tādēļ Entonox lietošanas laikam jābūt ierobežotam (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Analizējot lielu datu apjomu par grūtniecēm, kam 1. trimestrī vienreiz tika ievadīts slāpekļa oksiduls (vairāk nekā 1000 iedarbībai pakļauto pacienšu), netika konstatēta deformējoša toksiska iedarbība. Turklāt nav konstatēta tieša sakarība starp toksisku iedarbību uz augli vai jaundzimušo slāpekļa oksidula lietošanas rezultātā grūtniecības laikā. Tādējādi klīniskas nepieciešamības gadījumā slāpekļa oksidulu drīkst lietot grūtniecības laikā’

Retos gadījumos slāpekļa oksiduls var izraisīt elpošanas nomākumu jaundzimušajiem. Ja slāpekļa oksidulu lieto neilgi pirms dzemdībām, jaundzimušie jānovēro, vai nerodas elpošanas nomākums vai citas nevēlamas blakus parādības (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Nav novērota negatīva iedarbība uz augli, ja grūtniecības laikā sievietes, veicot darba pienākumus, ir pakļautas hroniskai slāpekļa oksidula inhalācijai darba vietā, kas ir aprīkota ar atbilstošu atsūkšanas vai ventilācijas sistēmu . Atbilstošu izpūšanas vai ventilācijas sistēmu neesamības gadījumā ir konstatēts spontāno abortu un anomāliju pieaugums. Šie konstatējumi ir apšaubāmi metodoloģiskas neobjektivitātes un iedarbības apstākļu dēļ, un turpmākajos pētījumos netika novērots nekāds risks, ja tika ierīkota atbilstoša atsūkšanas vai ventilācijas sistēma (skatīt apakšpunktu 4.4 par atbilstošas atsūkšanas vai ventilācijas sistēmas nepieciešamību).

***Barošana ar krūti***

Lai arī nav zināmi dati par slāpekļa oksidula izdalīšanos cilvēka pienā, zinot tā ātro izdalīšanos caur plaušām un slikto šķīdību asinīs un audos, nav ticams, ka zīdainis uzņems nozīmīgu daudzumu orāli ar pienu. Barošana ar krūti nav jāpārtrauc pēc īslaicīgas slāpekļa oksidula lietošanas. Tādējādi slāpekļa oksidulu var izmantot bērna barošanas ar krūti periodā, bet to nedrīkst izmantot tieši bērna barošanas ar krūti laikā.

***Fertilitāte***

Entonox klīnisko devu iespējamā ietekme uz pacientu fertilitāti nav zināma. Dati nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt iespējamo risku, kas saistīts ar ilgstošu iedarbību darbavietā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Entonox sastāvdaļa, slāpekļa oksiduls, ietekmē kognitīvo un psihomotoro funkciju.

Kā vienīgais līdzeklis tas ātri eliminējas no organisma pēc īsa elpošanas perioda, un 20 minūtes pēc lietošanas pārtraukšanas nevēlama psihomotora iedarbība ir reti sastopama, bet ietekme uz kognitīvām spējām var saglabāties vairākas stundas.

Lietojot kā vienīgo pretsāpju/sedatīvo līdzekli, transportlīdzekļa vadīšana un sarežģītu mehānismu lietošana nav ieteicama vismaz 30 minūtes pēc Entonox lietošanas pārtraukšanas un tikmēr, kamēr pacienta garīgais stāvoklis pēc klātesošā veselības aprūpes speciālista novērtējuma nav atgriezies sākotnējā stāvoklī.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Uzskaitītās nevēlamās blakusparādības iegūtas no publiski pieejamās medicīniskās zinātniskās literatūras un pēcreģistrācijas drošuma novērojumiem.

Pēc ilgstošas vai atkārtotas Entonox iedarbības ziņots par megaloblastisku anēmiju un leikopēniju. Lietojot ārkārtīgi augstās koncentrācijās un bieži, ziņots par neiroloģisku iedarbību, piemēram, polineiropātiju un mielopātiju. Visos gadījumos, kad ir apstiprinājums vai aizdomas par B12 vitamīna vai folātu deficītu vai rodas slāpekļa oksidula izraisītas iedarbības uz metionīna sintetāzi pazīmes vai simptomi, jānozīmē vitamīna B aizvietošanas terapija, lai samazinātu nelabvēlīgu simptomu risku saistībā ar metionīna sintetāzes inhibīciju – kā leikopēnija, megaloblastiskā anēmija, mielopātija un polineiropātija.

Pacientiem ar redzamām B12 vitamīna/folātu deficīta pazīmēm jāapsver cita pretsāpju terapija.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Ļoti bieži (≥1/10)** | **Bieži (≥1/100 līdz < 1/10)** | **Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)** | **Reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000)** | **Ļoti reti (<1/10 000)** | **Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)** |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | - | - | - | - | - | Megaloblastiskā anēmija, leikopēnija |
| Psihiskie traucējumi | - | Eiforija | - | - | - | Psihoze, apjukums, nemiersatkarība |
| Nervu sistēmas traucējumi | - | Reibonis, ģībšanas sajūta  | Izteikts nogurums | - |  Paraparēze  | Galvassāpes, Mieloneiropātija, neiropātija, muguras smadzeņu subakūta deģenerācija, ģeneralizēti krampji |
| Ausu un labirinta bojājumi | - | - | Spiediena sajūta vidusausī | - | - | - |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | - | Slikta dūša, vemšana | Vēdera uzpūšanās, palielināts gāzu daudzums zarnās | - | - | - |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | - | - | - | - | - | Elpošanas nomākums |

Pediatriskā populācija

Nav zināmas citas nevēlamas blakusparādības pediatriskajai populācijai, izņemot tās, kas konstatētas pieaugušiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv/).

**4.9. Pārdozēšana**

Tā kā ir nepieciešama pacienta līdzdalība gāzu maisījuma lietošanā, pārdozēšanas risks ir ļoti mazs.

Ja Entonox lietošanas laikā pacientam novēro modrības pazemināšanās pazīmes, viņš neatbild vai neatbilstoši reaģē uz komandām, vai kā citādi novēro izteiktas sedācijas pazīmes, lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Pacients nedrīkst vairs saņemt Entonox, kamēr apziņa neatjaunojas pilnībā.

Ja Entonox lietošanas laikā pacients kļūst cianotisks, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc, un jāpiegādā tīrs skābeklis, var būt nepieciešama mākslīgā ventilācija. Pēc ārkārtīgi ilgstošas ieelpošanas novērota arī atgriezeniska neiroloģiska toksicitāte un megaloblastiskas izmaiņas kaulu smadzenēs.

Ja aprīkojums ir pakļauts aukstuma, temperatūras, kas zemāka par ‑5°C, iedarbībai, var rasties pārdozēšana vai hipoksisks gāzes maisījums. Tas var izraisīt gāzes maisījuma sadalīšanos, kā rezultātā no aprīkojuma tiek pievadīta ārkārtīgi augsta slāpekļa oksidula koncentrācija, un pastāv hipoksiska gāzes maisījuma pievadīšanas risks.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi vispārējās anestēzijas līdzekļi, ATĶ kods: N01AX63

Slāpekļa oksidulam koncentrācijā 50% ir pretsāpju iedarbība, tas paaugstina sāpju slieksni dažādu sāpju stimulu gadījumā. Pretsāpju iedarbības intensitāte galvenokārt atkarīga no pacienta psiholoģiskā stāvokļa. Šādā koncentrācijā (50%) slāpekļa oksidulam ir ierobežota anestezējošā iedarbība. Šādā koncentrācijā slāpekļa oksiduls nodrošina sedatīvu un nomierinošu iedarbību, bet pacients ir pie samaņas, viegli pamodināms, bet ar zināmu nošķirtību no apkārtnes.

Skābekļa koncentrācija 50% (vairāk nekā divas reizes pārsniedz koncentrāciju apkārtējā gaisā) nodrošina labu oksigenāciju un optimālu skābekļa saturāciju hemoglobīnā.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Slāpekļa oksidula uzņemšana un eliminācija notiek tikai caur plaušām. Tā kā slāpekļa oksidula šķīdība asinīs un citos audos ir zema, gan asiņu, gan mērķorgāna (CNS) piesātinājumu panāk ātri. Šīs fizikāli-ķīmiskās īpašības izskaidro ātro pretsāpju iedarbības sākumu un faktu, ka slāpekļa oksidula iedarbība ātri izzūd pēc lietošanas pārtraukšanas. Gāze eliminējas tikai ar elpošanas palīdzību, slāpekļa oksiduls netiek metabolizēts cilvēka organismā.

Slāpekļa oksidula ātrā difūzija gan no gāzes, gan no asinīm izskaidro dažas no kontrindikācijām un īpašiem brīdinājumiem, kas jāņem vērā, lietojot slāpekļa oksidulu/Entonox.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Slāpekļa oksiduls

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamo kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

Ilgstoša, pastāvīga 15-50% slāpekļa oksidula iedarbība izraisa neiropātiju augļsikspārņiem, cūkām un pērtiķiem.

Žurkām pēc pastāvīgas pakļaušanas par 500 ppm augstāka līmeņa iedarbībai novērota slāpekļa oksidula teratogēna iedarbība.

Grūsnām žurkām, kas pakļautas 50-75% slāpekļa oksidula iedarbībai 24 stundas katru dienu no 6. līdz 12. gestācijas dienai, bija lielāka augļa bojāejas un ribu, kā arī mugurkaula skriemeļu anomāliju sastopamība.

Pētījumi ar grauzējiem uzrādīja nelabvēlīgu ietekmi uz reproduktīvajiem orgāniem. Ilgstoša mazu koncentrāciju (≤1%) slāpekļa oksidula iedarbība negatīvi ietekmēja žurku tēviņu un mātīšu auglību (neliela, ar devu saistīta rezorbcijas pieauguma un dzīvi dzimušo skaita samazināšanās tendence) .

Aprakstīts, ka neiedarbojas uz trušiem un pelēm.

Augstāk minētā nelabvēlīgā iedarbība novērota lietojot augstas koncentrācijas devas ilgstoši, kas nav raksturīgi īslaicīgai slāpekļa oksidula klīniskai lietošanai cilvēkiem.

Skābeklis

Neklīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Neklīniskajos pētījumos iedarbību novēroja tikai tad, kad skābeklis pārsniedza 50% no pietiekamās iedarbības.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Nav

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

*Zāļu uzglabāšanas nosacījumi*

Uzglabāt temperatūrā ne zemākā par ‑5ºC.

Ja ir aizdomas, ka Entonox ir uzglabāts pārāk aukstos apstākļos, pirms lietošanas baloni vismaz 48 stundas jāuzglabā horizontālā stāvoklī, temperatūrā virs +10°C .

*Gāzes balonu un gāzu zem spiediena uzglabāšanas nosacījumi*

Saskaroties ar degošu materiālu, var izraisīt ugunsgrēku.

Tvaiki var izraisīt miegainību un reiboni.

Sargāt no degoša materiāla.

Izmantot tikai labi vēdināmās telpās.

Nesmēķēt! Nedrīkst pakļaut spēcīga karstuma iedarbībai.

Aizdegšanās riska gadījumā pārvietot uz drošu vietu.

Uzturēt balonu tīru, sausu un nenotraipītu ar eļļu un taukiem.

Uzglabāt balonu medicīniskām gāzēm paredzētā slēgtā noliktavā.

Pārliecinieties, ka balons nav sasists vai nomests zemē.

Uzglabāt un transportēt ar slēgtiem ventiļiem.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Gāzes balona pleca daļa ir marķēta ar baltu un zilu krāsu (skābeklis/slāpekļa oksiduls). Gāzes balona korpuss ir balts (medicīniskā gāze).

**Alumīnija gāzes balons, uzpildīšanas spiediens 170 bāri:**

2 litru alumīnija gāzes balons ar slēgventili un iebūvētu spiediena regulatoru, plūsmas selektoru un uzpildīšanas spiedienu 170 bāri.

2 litru alumīnija gāzes balons ar slēgventili un iebūvētu spiediena regulatoru un uzpildīšanas spiedienu 170 bāri.

5 litru alumīnija gāzes balons ar slēgventili un iebūvētu spiediena regulatoru, plūsmas selektoru un uzpildīšanas spiedienu 170 bāri.

5 litru alumīnija gāzes balons ar slēgventili un iebūvētu spiediena regulatoru un uzpildīšanas spiedienu 170 bāri.

10 litru alumīnija gāzes balons ar slēgventili un iebūvētu spiediena regulatoru, plūsmas selektoru un uzpildīšanas spiedienu 170 bāri.

10 litru alumīnija gāzes balons ar slēgventili un iebūvētu spiediena regulatoru un uzpildīšanas spiedienu 170 bāri.

Baloni, kas piepildīti ar 170 bāru spiedienu, nodrošina aptuveni X litrus gāzes pie atmosfēras spiediena un 15oC temperatūras atbilstoši tālāk norādītai tabulai.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Balona lielums litros | 2 (170 bar) | 5 (170 bar) | 10 (170 bar) |
| Litri gāzes | 560  | 1400 | 2800 |

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

**Norādījumi par lietošanu un rīkošanos**

*Vispārēji*

Medicīniskās gāzes drīkst lietot tikai medicīniskiem mērķiem.

Dažāda veida gāzes jānodala atsevišķi. Pilnie un tukšie gāzes baloni jāglabā atsevišķi.

Nekad nelietojiet eļļu vai taukainu vielu, pat, ja balona ventilis nekustas vai ja regulatoru ir grūti pievienot. Rīkojieties ar ventiļiem un papildaprīkojumu ar tīrām, netaukainām (roku krēms u.c.) rokām.

Izslēdziet aprīkojumu ugunsgrēka gadījumā vai, ja nelietojat. Aizdegšanās riska gadījumā pārvietot uz drošu vietu.

Izmantojiet tikai standarta aprīkojumu, kas paredzēts gāzu maisījumam 50% N2O/50% O2.

Pirms lietošanas pārbaudiet, vai baloni ir plombēti.

*Sagatavošana pirms lietošanas*

Pirms lietošanas noņemiet no ventiļa plombi un aizsargvāciņu.

Pārbaudiet, vai ātrais savienotājs ir tīrs un vai savienojumi ir labā stāvoklī.

Atveriet balona ventili lēnām, vismaz par pusapgriezienu.

Noplūdes gadījumā aizveriet ventili. Ja noplūde no balona turpinās, iztukšojiet balonu ārpus telpām. Marķējiet bojātos balonus, novietojiet tos atsevišķā vietā un atgrieziet atpakaļ piegādātājam.

Baloniem ar LIV ventili ir ventilī iebūvēts spiediena regulators. Tātad atsevišķs spiediena regulators nav nepieciešams. LIV ventilim ir ātrais savienotājs, lai savienotu ar masku „pēc pieprasījuma”, kā arī atsevišķa izeja pastāvīgai gāzes plūsmai, kur var regulēt gāzes plūsmu no 0 līdz 15 litriem minūtē.

*Gāzes balona lietošana*

Lielākie gāzes baloni jātransportē ar piemērota veida balonu ratiņiem. Pievērsiet īpašu uzmanību, lai pievienotās ierīces nejauši neatvienojas.

Smēķēšana un atklāta liesma telpās, kur notiek ārstēšana ar Entonox, ir stingri aizliegta.

Balona lietošanas laikā, tam jābūt nostiprinātam piemērotā balstā.

Gāzes balona nomaiņa jāapsver, ja spiediens balonā ir pazeminājies līdz punktam, kad spiediena indikators atrodas dzeltenajā zonā.

Kad gāzes balonā atlicis neliels daudzums gāzes, balona ventilis ir jānoslēdz. Svarīgi, lai balonā paliktu neliels spiediena atlikums, lai pasargātu balonu no piesārņošanas.

Pēc lietošanas balona vārsts jānoslēdz ar rokām. Samaziniet spiedienu regulatorā vai savienojumā.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Linde Sverige AB

Rättarvägen 3

16968 Solna

Zviedrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

14-0155

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 16/04/2008

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 07/12/2012

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

2020-03-05